



TITLE:

Impact of Antibodies that React with Liver Tissue and Donor-specific anti-HLA Antibodies in Pediatric Idiopathic Posttransplantation Hepatitis( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Hirata, Yoshihiro

---

CITATION:

Hirata, Yoshihiro. Impact of Antibodies that React with Liver Tissue and Donor-specific anti-HLA Antibodies in Pediatric Idiopathic Posttransplantation Hepatitis. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20258>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	平田 義弘
論文題目	Impact of Antibodies that React with Liver Tissue and Donor-specific anti-HLA Antibodies in Pediatric Idiopathic Posttransplantation Hepatitis (小児特発性移植後肝炎における肝組織に反応する抗体およびドナー特異的抗 HLA 抗体の影響)		
(論文内容の要旨)			
<p>肝移植後晩期肝障害については未解明な部分が多い。肝移植後早期の拒絶反応では細胞性免疫が主に関与するが、晩期肝障害では液性免疫である抗体反応の関与が示唆されている。特発性移植後肝炎 (Idopathic posttransplant hepatitis; IPTH)は移植後晩期肝障害の一つで、肝酵素の上昇、病理学的に interface hepatitis(IH)の所見が診断基準であり、ウィルス肝炎、自己免疫性疾患を除外診断して診断される。IH の所見を示す自己免疫性肝炎では自己抗体が高値であるが、IPTH 患者において既知の自己抗体は陰性か低値である。しかし、移植肝病理所見で形質細胞浸潤を認め、未知の肝組織に反応する抗体が関与していると推察した。このため、肝組織に反応する抗体(antibodies that react with liver tissue; ARLT)を計測した。また、近年移植後晩期障害の原因として注目されているドナー特異的抗 Human leukocyte antigens(HLA)抗体 (HLA-Donor specific antibodies; DSA)を計測し、IPTH への影響を分析した。</p> <p>京都大学医学部附属病院で施行した小児肝移植 851 例のうち 48 例(5.6%)が IPTH と診断された。このうち京都大学医学部附属病院で経過観察中の 30 例について検討した。コントロール群は、2011 年に移植肝生検を施行し、移植時年齢、経過観察期間、性別が IPTH 群に適合する 42 例とし、更に病理所見で 3 群(炎症群、線維化群、正常群)に分類した。ARLT はラット肝組織に患者血清を反応させ間接蛍光免疫染色法で検出し、肝細胞質の蛍光強度を画像解析ソフト ImageJ で数値化した。HLA-DSA は HLA を固相化したビーズである LABScreen single-antigen®を用いて反応する DSA を Luminex で計測し、平均蛍光強度 1000 以上を陽性とした。副解析として、IPTH 群を ARLT の蛍光強度で 3 群(陰性群、陽性群、強陽性群)に分類し、患者背景、臨床データ、C4d 染色、自己抗体と ARLT の相関を分析した。</p> <p>IPTH 群で有意に ARLT の検出率が高く、HLA-DSA の検出率が低かった。病理分類での 4 群間の比較では、IPTH 群で有意に ARLT の蛍光強度が高値で、HLA-DSA の蛍光強度は低値であった。IPTH 群内の副解析において、患者背景（移植時年齢、経過観察期間、移植後 IPTH 発症までの期間）は 3 群間で差を認めなかった。臨床データでは ALT が ARLT 強陽性群で有意に上昇していたが、AST、<math>\gamma</math>-GTP、T-Bil、IgG に有意差は認めなかった。C4d 染色、自己抗体は ARLT との相関を認めなかった。IPTH が再燃した 3 例において、経過中の ARLT の蛍光強度と AST、ALT、METAVIR Score (Activity)に有意な相関を認めた。</p> <p>IH は限界板(門脈域と肝実質の境界に存在する肝細胞)の炎症であり、肝細胞に反応する抗体である ARLT が IPTH の病態に関与することは合理的であると考えられた。一方、肝組織において HLA class II は中心静脈領域の血管内皮細胞を中心に発現し、肝細胞には発現していないとされる。このため IPTH にお</p>			

いて HLA-DSA の関与が低かったと考えられる。本研究は、ARLT が IPTH の有力なバイオマーカーとなる可能性を示し、更に、液性免疫が IPTH の病態に関与していることを明らかにすることで、IPTH の治療におけるステロイド、代謝拮抗剤等による液性免疫の制御の重要性を証明した。
（論文審査の結果の要旨）
肝移植後長期経過後に生じる晩期グラフト肝障害の一つに特発性移植後肝炎 (Idiopathic posttranplant hepatitis; IPTH) がある。IPTH は既知の自己抗体の有無に関わらず、病理学的に interface hepatitis の所見があることが診断基準である。同様の病理所見を示す自己免疫性肝炎では自己抗体が陽性であることが診断基準の一つであるため、申請者は IPTH の病態に抗体反応が関与していると推察した。小児肝移植長期経過症例のうち IPTH の診断既往のある症例 (IPTH 症例) とコントロール症例を対象にラット肝組織を用いた間接蛍光免疫染色法で、肝組織に反応する抗体 (antibodies that react with liver tissue; ARLT) を測定した。さらに、HLA 固相化ビーズを用いて、ドナー特異的抗 HLA 抗体 (HLA-Donor specific antibodies; DSA) を計測した。IPTH 症例ではコントロール症例と比較して、有意に ARLT の検出率が高く、HLA-DSA の検出率が低かった。更に、IPTH 症例において、ARLT の発現量と肝障害の程度に強い相関を示した。これらの結果から、IPTH の病態に HLA-DSA ではなく ARLT が深く関与していることが明らかになった。本研究は、特発性移植後肝炎の病態に肝組織に対する抗体反応が関与していることを明らかにし、ARLT が IPTH の病勢を示す有力なバイオマーカーとなる可能性を示した。
したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 2 月 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降